

tuần thủ sử dụng statin có khả năng đạt đích LDL-C gấp 2,4 lần BN không tuân thủ sử dụng statin ($p=0,024$). Khi phân tích dưới nhóm cho thấy vấn đề bệnh khác và gánh nặng về thuốc trong vấn đề tuân thủ sử dụng statin có liên quan đến đạt đích kiểm soát LDL-C, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$. Hầu hết các BN đều tin rằng statin có hiệu quả làm giảm mức cholesterol và mức cholesterol cao là không an toàn. Tuy nhiên, nhiều người cũng đặt câu hỏi về nhu cầu cá nhân của họ đối với statin. Một số người tham gia cảm thấy rằng mức cholesterol của họ đã đủ gần mục tiêu ngưỡng mà statin có thể không có nhiều lợi ích cho họ. Một số BN bày tỏ mong muốn kiểm soát cholesterol bằng cách thay đổi lối sống như tập thể dục và chế độ ăn uống hoặc phương pháp điều trị thay thế, bao gồm các liệu pháp thảo dược.

Sự tuân thủ đã được chứng minh là tốt hơn khi BN chấp nhận mức độ nghiêm trọng của căn bệnh của mình, tin tưởng vào bác sĩ điều trị và tin tưởng vào phác đồ điều trị. Trên thực tế, nghiên cứu của Blenner và cộng sự đã phát hiện ra bệnh tim mạch kết hợp (CVD - Revascularization, suy tim sung huyết) và tiền sử đột quỵ là do những yếu tố dự báo đáng kể về tuân thủ. và tiền sử đột quỵ là do những yếu tố dự báo đáng kể về tuân thủ. Ở nhiều nước, điều trị hạ lipid ban đầu bị chi phối bởi liệu pháp đơn trị liệu statin ở liều lượng thấp đến trung bình và thường bao gồm các liệu pháp bổ trợ.

V. KẾT LUẬN

Phần lớn BN đến khám bệnh chủ yếu là người cao tuổi; trong đó, tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm nhiều nhất 51,9%. Tỷ lệ tuân thủ điều trị trong nghiên cứu tương đối thấp 27,9% và đạt đích LDL-C là 55,2%. Tuân thủ sử dụng statin có

khả năng đạt đích LDL-C cao hơn BN không tuân thủ sử dụng statin với $OR=2,35$, $p=0,024$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế Việt Nam** (2015). Cập nhật chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu, Hội Tim mạch Học Việt Nam.
2. **Võ Thị Dề và cộng sự** (2011), "Khảo sát điều trị, tuân thủ điều trị rối loạn lipid máu ở bệnh nhân bệnh mạch vành tại bệnh viện Chợ Rẫy và bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh năm 2007-2008", Y học thực hành, 751(2), tr.18-21.
3. **Đàm Thị Lâm** (2013), Khảo sát tình hình sử dụng thuốc điều trị rối loạn lipid máu tại phòng khám ngoại trú bệnh viện Đa khoa tỉnh Quảng Ninh, Luận văn tốt nghiệp Dược sĩ chuyên khoa cấp I, Trường Đại học Dược Hà Nội.
4. **Trương Văn Lâm** (2018), "So sánh hiệu quả Rosuvastatin với Atorvastatin trong điều trị rối loạn lipid máu tại bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang", Số 11-12, Tạp chí Y Dược học Cần Thơ, tr.1-7.
5. **Hà Thị Thu Thủy và cộng sự** (2020), "Thực trạng quan điểm điều trị rối loạn lipid máu", Y học cộng đồng, 59(6), tr.63-68.
6. **Nguyễn Thiện Tuấn và cộng sự** (2020), "Rối loạn lipid máu và kết quả kiểm soát LDL-C giữa hai nhóm điều trị Rosuvastatin và Atorvastatin ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát tại bệnh viện Đa khoa trung tâm An Giang", Tạp chí Y Dược học Cần Thơ, 26(18), tr.249-253.
7. **Trần Đình Thoan** (2021), Hiệu quả truyền thông tích cực can thiệp chế độ ăn cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu ở người cao tuổi tại nông thôn - Thái Bình. Luận án Tiến sĩ Dinh dưỡng. Viện Dinh dưỡng.
8. **Alefisat. E., Jarab. A. S. et al.** (2021). "Factors associated with medication non-adherence in patients with dyslipidemia", In Healthcare, 9(7), pp. 813.
9. **Berberich. A. J. et al.** (2022). "A modern approach to dyslipidemia", Endocrine Reviews. 43(4), pp.611-653.
10. **Nguyen, T. H., Truong, H. V. et al.** (2021), "Vietnamese Version of the General Medication Adherence Scale (GMAS): Translation, Adaptation, and Validation", In Healthcare, 9(11), pp.1471

MỐI LIÊN QUAN GIỮA DẤU ẤN HÓA MÔ MIỄN DỊCH ALDH VÀ KRAS VỚI ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

Lê Việt An¹, Dương Hồng Thái², Nguyễn Phú Hùng³

TÓM TẮT

¹Trung tâm Y tế huyện Tiên Du, Bắc Ninh

²Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

³Trường Đại học Khoa học - Đại học Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Lê Việt An

Email: bs.an.bn@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.7.2023

Ngày duyệt bài: 11.8.2023

Mục tiêu: Phân tích mối liên quan giữa dấu ấn hóa mô miễn dịch ALDH và KRAS với đặc điểm mô bệnh học trong ung thư dạ dày. **Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang ở 103 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư dạ dày và được phẫu thuật cắt u tại Bệnh viện K. Phân tích mối liên quan giữa ALDH, KRAS và các đặc điểm mô bệnh học. **Kết quả:** Bệnh nhân UTDD thể ruột có tỷ lệ biểu lộ ALDH cao hơn với 71,4%. Bệnh nhân UTDD thể tuyến ống có tỷ lệ biểu lộ ALDH cao nhất với 65,7%, có sự khác biệt về sự biểu lộ ALDH theo đặc điểm mô bệnh học WHO, $p <$

0,05. Bệnh nhân UTDD biệt hóa thấp có tỷ lệ biểu lộ ALDH cao nhất với 58,6%, có sự khác biệt về sự biểu lộ ALDH theo độ biệt hóa, $p < 0,05$. Bệnh nhân UTDD thể ruột có tỷ lệ biểu lộ KRAS cao hơn với 70,2%, $p > 0,05$. Bệnh nhân UTDD thể tuyến ống có tỷ lệ biểu lộ KRAS cao nhất với 65,7%, $p > 0,05$. Bệnh nhân UTDD biệt hóa thấp có tỷ lệ biểu lộ KRAS cao nhất với 63,2%, có sự khác biệt về sự biểu lộ KRAS theo độ biệt hóa, $p < 0,05$. **Kết luận:** Sự biểu lộ ALDH cao nhất ở thể tuyến ống và độ biệt hóa thấp. Sự biểu lộ KRAS cao nhất ở độ biệt hóa thấp.

Từ khóa: Dấu ấn hóa mô miễn dịch ALDH, KRAS; hóa mô miễn dịch; mô bệnh học; ung thư dạ dày.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS ALDH AND KRAS WITH HISTOPATHOLOGICAL FEATURES IN GASTRIC CANCER

Objective: To analyze the relationship between immunohistochemical markers ALDH and KRAS with histopathological characteristics in gastric cancer. **Subject and Method:** This was cross-sectional study on 103 patients with confirmed diagnosis of gastric adenocarcinoma and surgical resection of the tumor at K Hospital. Analysis of the relationship between ALDH, KRAS and histopathological features. **Result:** Patients with intestinal gastric cancer had a higher rate of ALDH expression with 71.4%. Patients with tubular adenocarcinoma had the highest ALDH expression rate with 65.7%, there was a difference in ALDH expression according to WHO histopathological characteristics, $p < 0.05$. Patients with low-differentiated cancer had the highest ALDH expression rate with 58.6%, there was a difference in ALDH expression according to differentiation, $p < 0.05$. Patients with intestinal gastric cancer had a higher rate of KRAS expression with 70.2%, $p > 0.05$. Patients with tubular adenocarcinoma had the highest KRAS expression rate with 65.7%, $p > 0.05$. Patients with low-differentiated carcinoma had the highest KRAS expression rate with 63.2%, there was a difference in KRAS expression according to differentiation, $p < 0.05$. **Conclusion:** ALDH expression was highest in tubular adenocarcinoma and low differentiation. KRAS expression was highest at low differentiation. **Keywords:** Immunohistochemical markers ALDH, KRAS; immunohistochemistry; histopathology; gastric cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) vẫn là một vấn đề sức khỏe lớn trên toàn thế giới và tỷ lệ sống sót thấp ở những bệnh nhân mắc bệnh ở giai đoạn tiến triển mặc dù đã điều trị đa phương thức với sự kết hợp các phác đồ hóa trị, phẫu thuật hoặc chăm sóc hỗ trợ tốt nhất. Do đó, có nhu cầu cấp bách là xác định các loại thuốc tiềm năng mới để cải thiện khả năng sống sót cho bệnh nhân UTDD [1].

Họ aldehyde dehydrogenase (ALDHs) chứa

19 isozyme và tham gia vào quá trình oxy hóa aldehyde nội sinh và ngoại sinh thành axit cacboxylic, góp phần cân bằng nội mô tế bào và mô. ALDH đóng vai trò thiết yếu trong quá trình giải độc, sinh tổng hợp và chống oxy hóa, có giá trị quan trọng đối với sự tăng sinh, biệt hóa và tồn tại của tế bào trong các mô cơ thể bình thường. Tuy nhiên, ALDH thường bị rối loạn điều hòa và liên quan đến nhiều bệnh khác nhau như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và đặc biệt là các khối u trong cơ thể, trong đó có UTDD [2]. ALDH thúc đẩy quá trình oxy hóa thuốc chống ung thư, chẳng hạn như cyclophosphamide, thành các chất chuyển hóa ít độc hơn, gây ra tình trạng kháng thuốc hóa trị. ALDH tham gia tổng hợp RA liên quan đến sự tăng sinh tế bào ung thư và điều hòa hệ thống miễn dịch. Ngoài ra, ALDH đóng vai trò chính trong tái phát khối u qua trung gian tế bào gốc ung thư (Cancer stem cell – CSC) và dẫn đến di căn, hậu quả là làm cho thời gian sống của bệnh nhân sau điều trị giảm đi [2].

KRAS mã hóa một guanosine triphosphatase nhỏ và đột biến điểm ở codon 12 và 13 của KRAS đã được phát hiện trong nhiều bệnh ung thư ở người. Các protein KRAS là thành phần của con đường MAPK/ERK. Theo các nghiên cứu đã có về UTDD, tỷ lệ trung bình của đột biến KRAS là 6,5%, dao động từ 0-29%. Tỷ lệ đột biến KRAS trung bình tương tự nhau trong các nghiên cứu từ phương Đông và phương Tây (Đông: 6%, dao động từ 0-20%; Tây 7,5%, dao động từ 0-29%). Khuếch đại KRAS đã được báo cáo với tỷ lệ 1-9%. Do tỷ lệ mắc bệnh thấp và quy mô nghiên cứu thường nhỏ, nhiều nghiên cứu đã công bố không đủ sức thống kê để phát hiện mối quan hệ tiềm ẩn giữa tình trạng đột biến KRAS và các biến số lâm sàng bao gồm cả sự sống sót của bệnh nhân [3].

Tỷ lệ đột biến KRAS ở UTDD thấp hơn nhiều so với ung thư đại tràng và đường như không có sự khác biệt theo sắc tộc của bệnh nhân. Đột biến KRAS và khuếch đại KRAS dường như loại trừ lẫn nhau cho thấy cần phải sàng lọc bệnh nhân UTDD cho cả yếu tố di truyền. Tóm lại, tài liệu hiện tại về ALDH và KRAS trong UTDD vẫn còn hạn chế và rất không đồng nhất khiến cho việc so sánh giữa các nghiên cứu khác nhau trở nên khó khăn [4].

Sự biểu hiện của ALDH và KRAS trên bệnh nhân UTDD tại Việt Nam cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu công phu nào được công bố. Ngoài ra xét nghiệm hóa mô miễn dịch hiện nay vẫn rất tốn kém, chưa được thực hiện phổ biến

cho bệnh nhân. Do đó cần có thông tin thêm về mối liên quan giữa ALDH và KRAS với đặc điểm mô bệnh học để gián tiếp làm cơ sở phát triển các nghiên cứu về tiên lượng kết quả điều trị cho bệnh nhân UTDD. Từ thực tiễn đó, tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Phân tích mối liên quan giữa dấu ấn hóa mô miễn dịch ALDH và KRAS với đặc điểm mô bệnh học trong ung thư dạ dày.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu là 103 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư dạ dày và được phẫu thuật cắt bỏ khối u.

- **Tiêu chuẩn chọn đối tượng:** Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư dạ dày dựa trên kết quả mô bệnh học bằng nhuộm HE Hematoxylin - Eosin (HE) theo tiêu chuẩn ESMO năm 2016, bệnh phẩm là khối u dạ dày sau khi được phẫu thuật [5].

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** UTDD di căn từ cơ quan khác đến, đã được điều trị bằng các liệu pháp hóa trị, bệnh phẩm sau mổ không đạt yêu cầu khi xử lý và khi nhuộm HMMD.

2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 5 năm 2017 đến tháng 5 năm 2020.

- Địa điểm thu thập dữ liệu nghiên cứu: Bệnh viện K, cơ sở 1, Quán Sứ, Hà Nội. Địa điểm xét nghiệm hóa mô miễn dịch: Phòng xét nghiệm Inserm U1312, Đại học Bordeaux, Pháp.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu cắt ngang.

2.4. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

- Cỡ mẫu tính theo công thức mô tả tỷ lệ của quần thể.

- Chọn mẫu loại mẫu không xác suất được 103 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.

2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

* Nội soi dạ dày sinh thiết: Bệnh nhân nằm ở tư thế nghiêng trái. Đặt ngáng miệng vào giữa hai cung răng bệnh nhân. Đưa ống nội soi đã được bôi gel qua miệng vào thực quản, đến dạ dày, bơm hơi và quan sát kỹ các vùng niêm mạc dạ dày. Sử dụng kỹ thuật soi ngược để quan sát thực quản, tâm vị, thân vị, hang vị, môn vị, hành tá tràng, tá tràng. Khi thấy tổn thương nghi ngờ ung thư dạ dày thì đánh giá chi tiết về vị trí giải phẫu và hình ảnh tổn thương, rồi sinh thiết tổn thương (6 mẫu) để làm xét nghiệm giải phẫu bệnh. Bệnh phẩm lấy ra được cố định vào ống có chứa Formol 20% đệm trung tính.

*Sau khi được chẩn đoán là UTDD, bệnh

nhân được phẫu thuật cắt bỏ khối u tại Khoa Ngoại, Bệnh viện K. Bệnh phẩm từ khối ung thư dạ dày sau phẫu thuật được chuyển đến khoa Giải phẫu bệnh tại Bệnh viện K để làm phẫu tích, cố định trong dung dịch formalin 10%, chuyển, đúc mẫu mô trong paraffin để tạo thành các khối nén phục vụ cho xét nghiệm mô bệnh học tại Bệnh viện K.

*Một mẫu mô đúc trong paraffin của bệnh nhân được chọn để gửi đến phòng xét nghiệm Inserm U1312, Đại học Bordeaux, Pháp. Tiến hành các xét nghiệm mô bệnh học, hoá mô miễn dịch đối với ALDH và KRAS.

*Phương pháp nhuộm và đọc hóa mô miễn dịch:

- Các kháng thể, kháng thể đơn dòng dùng cho phân tích các dấu ấn miễn dịch gồm:

- + Kháng thể đơn dòng kháng ALDH người (clone 44/ALDH; BD).

- + Kháng thể đơn dòng KRAS (Abacam).

- Máy tạo khối paraffin microarray tự động Minicore Excilone được kết nối với máy tính cài sẵn phần mềm chuyên dụng từ nhà sản xuất.

- Các bước nhuộm HMMD: Loại paraffin, Bộc lộ kháng nguyên (Rửa bằng đệm TBST1X, bổ sung lượng đủ (2-4 giọt, tương ứng với khoảng 50 µL) dung dịch Hydrogen Peroxide Block phủ kín bề mặt của lát cắt mô, bổ sung 50 µl Protein block, bổ sung 50 µl dung dịch Biotinylated Goat Anti-Mouse, bổ sung 50 µl Streptavidin Peroxidase, ủ lam, gắn lamien bằng dung dịch SignalStain Mounting Medium.

2.6. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Chỉ số nhân trắc:

- + Phân bố UTDD ở hai giới: Nam và nữ.

- + Phân bố UTDD ở các nhóm tuổi: <50, 50-59, 60-69, ≥ 70.

- Đặc điểm mô bệnh học:

- + Phân loại mô bệnh học theo Lauren: Thể ruột, thể lan tỏa, thể hỗn hợp.

- + Phân loại mô bệnh học theo WHO 2010: Thể tuyến nhú, thể tuyến ống, thể tuyến nhầy, thể tế bào nhẵn, thể tuyến vảy, thể tế bào vảy, thể tế bào nhỏ, thể không biệt hóa, ung thư biểu mô khác.

- + Phân loại mức độ biệt hóa theo WHO 2010: Biệt hóa thấp, biệt hóa vừa, biệt hóa cao.

- Đánh giá mức độ biểu hiện của dấu ấn ALDH trong mẫu ung thư và mẫu đối chứng theo các mức độ: 0, 1+, 2+, 3+. Mức độ biểu hiện của ALDH là 0 đánh giá là âm tính, mức độ biểu hiện của KRAS là 1+, 2+ và 3+ đánh giá là dương tính.

- Đánh giá mức độ biểu hiện của dấu ấn KRAS trong mẫu ung thư và mẫu đối chứng theo

các mức độ: 0, 1+, 2+, 3+. Mức độ biểu hiện của KRAS là 0 và 1+ đánh giá là âm tính, mức độ biểu hiện của KRAS là 2+ và 3+ đánh giá là dương tính.

- Phân tích mối liên quan giữa ALDH, KRAS và các thông số.

2.7. Xử lý số liệu. Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 22.0. Phân tích các số liệu bằng thuật toán thống kê mô tả tần số các biến Frequencies, Crosstabs.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã thu thập được 103 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư dạ dày, kết quả nghiên cứu như sau:

Bảng 3.8. Sự biểu lộ của ALDH theo đặc điểm mô bệnh học Lauren

Lauren	Biểu lộ ALDH		Đương tính		p
	Âm tính	Dương tính	n	%	
Thể ruột	19	57,6	50	71,4	> 0,05
Thể lan tỏa	14	42,4	20	28,6	

Nhận xét: Bệnh nhân UTDD thể ruột có tỷ lệ biểu lộ ALDH cao hơn với 71,4%, bệnh nhân UTDD thể lan tỏa có tỷ lệ biểu lộ thấp hơn với 28,6%. Không có sự khác biệt về sự biểu lộ ALDH theo đặc điểm mô bệnh học Lauren, $p > 0,05$.

Bảng 3.9. Sự biểu lộ của ALDH theo đặc điểm mô bệnh học WHO

WHO	Biểu lộ ALDH		Đương tính		p
	Âm tính	Dương tính	n	%	
Thể tuyến nhú	0	0	1	1,4	< 0,05
Thể tuyến ống	13	39,4	46	65,7	
Thể tuyến nang	6	18,2	3	4,4	
Thể tế bào nhân	12	36,3	19	27,1	
Thể tế bào vẩy	2	6,1	0	0	
Thể khác	0	0	1	1,4	

Nhận xét: Bệnh nhân UTDD thể tuyến ống có tỷ lệ biểu lộ ALDH cao nhất với 65,7%. Tiếp theo là UTDD thể tế bào nhân có tỷ lệ biểu lộ ALDH là 27,1%, bệnh nhân UTDD thể tuyến nhú có tỷ lệ biểu lộ thấp nhất với 1,4%. Có sự khác biệt về sự biểu lộ ALDH theo đặc điểm mô bệnh học WHO, $p < 0,05$.

Bảng 3.10. Sự biểu lộ của ALDH theo độ biệt hóa

Biệt hóa	Biểu lộ ALDH		Đương tính		p
	Âm tính	Dương tính	n	%	
Biệt hóa thấp	13	39,4	41	58,6	< 0,05
Biệt hóa vừa	12	36,4	26	37,1	
Biệt hóa cao	8	24,2	3	4,3	

Nhận xét: Bệnh nhân UTDD biệt hóa thấp

có tỷ lệ biểu lộ ALDH cao nhất với 58,6%, tiếp theo là u biệt hóa vừa có tỷ lệ biểu lộ ALDH là 37,1%, bệnh nhân có u biệt hóa cao có tỷ lệ biểu lộ thấp nhất với 4,3%. Có sự khác biệt về sự biểu lộ ALDH theo độ biệt hóa, $p < 0,05$.

Bảng 3.11. Sự biểu lộ của KRAS theo đặc điểm mô bệnh học Lauren

Lauren	Biểu lộ KRAS		Đương tính		p
	Âm tính	Dương tính	n	%	
Thể ruột	29	63,0	40	70,2	> 0,05
Thể lan tỏa	17	37,0	17	29,8	

Nhận xét: Bệnh nhân UTDD thể ruột có tỷ lệ biểu lộ KRAS cao hơn với 70,2%, bệnh nhân UTDD thể lan tỏa có tỷ lệ biểu lộ thấp hơn với 29,8%. Không có sự khác biệt về sự biểu lộ KRAS theo đặc điểm mô bệnh học Lauren, $p > 0,05$.

Bảng 3.12. Sự biểu lộ của KRAS theo đặc điểm mô bệnh học WHO

WHO	Biểu lộ KRAS		Đương tính		p
	Âm tính	Dương tính	n	%	
Thể tuyến nhú	0	0	1	1,8	> 0,05
Thể tuyến ống	23	50,0	36	63,2	
Thể tuyến nang	6	13,0	3	5,3	
Thể tế bào nhân	14	30,4	17	29,8	
Thể tế bào vẩy	2	4,4	0		
Thể khác	1	2,2	0		

Nhận xét: Bệnh nhân UTDD thể tuyến ống có tỷ lệ biểu lộ KRAS cao nhất với 65,7%. Tiếp theo là UTDD thể tế bào nhân có tỷ lệ biểu lộ ALDH là 29,8%, bệnh nhân UTDD thể tuyến nhú có tỷ lệ biểu lộ thấp nhất với 1,8%. Không có sự khác biệt về sự biểu lộ KRAS theo đặc điểm mô bệnh học WHO, $p > 0,05$.

Bảng 3.13. Sự biểu lộ của KRAS theo độ biệt hóa

Biệt hóa	Biểu lộ KRAS		Đương tính		p
	Âm tính	Dương tính	n	%	
Biệt hóa thấp	18	39,1	36	63,2	< 0,05
Biệt hóa vừa	20	43,5	18	31,6	
Biệt hóa cao	8	17,4	3	5,3	

Nhận xét: Bệnh nhân UTDD biệt hóa thấp có tỷ lệ biểu lộ KRAS cao nhất với 63,2%, tiếp theo là u biệt hóa vừa có tỷ lệ biểu lộ KRAS là 31,6%, bệnh nhân có u biệt hóa cao có tỷ lệ biểu lộ thấp nhất với 5,3%. Có sự khác biệt về sự biểu lộ KRAS theo độ biệt hóa, $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng UTDD thể ruột có tỷ lệ dương tính với ALDH cao

hơn thể lan tỏa, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Khi phân tích mối liên quan giữa sự biểu lộ ALDH với đặc điểm mô bệnh học WHO thì thấy bệnh nhân UTDD thể tuyến ống có tỷ lệ biểu lộ ALDH cao nhất với 65,7%, các thể mô bệnh học khác có tỷ lệ biểu lộ thấp hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Sự biểu lộ ALDH cũng có mối liên quan với độ biệt hóa của tế bào UTDD khi các bệnh nhân UTDD biệt hóa thấp biểu lộ ALDH với tỷ lệ cao nhất. Để hiểu vai trò có thể có của ALDH đối với sự phát triển và tiến triển của ung thư dạ dày, Wu, D. đã kiểm tra biểu hiện của ALDH trong một tập hợp các khối u dạ dày nguyên phát có mức độ biệt hóa khác nhau và các khối u dạ dày di căn. Ở đây, Wu, D. chỉ ra rằng ALDH không thể được phát hiện hoặc chỉ biểu hiện một chút ở lớp đáy trong biểu mô dạ dày bình thường, nhưng có thể phát hiện được ở mức độ thấp trong các tổn thương loạn sản dạ dày, sau đó cường độ bắt màu của ALDH tiến triển từ yếu đến mạnh tương ứng với mức độ loạn sản ngày càng tăng. Biểu hiện của ALDH có liên quan đến mức độ biệt hóa ($P < 0,001$), tương tự nghiên cứu của chúng tôi [6].

ALDH là enzym tham gia vào quá trình khử độc, bảo vệ mô khỏi tác dụng độc hại của các aldehyde đã được biết đến từ lâu. Trong nghiên cứu của Wu, D., tác giả cung cấp bằng chứng mạnh mẽ rằng các tế bào ung thư dạ dày ALDH có các đặc tính giống tế bào gốc ung thư và lần đầu tiên tiết lộ rằng ALDH-3A1 là dạng đồng phân được biểu hiện cao trong các tế bào giống tế bào ung thư dạ dày. Cùng với phân tích IHC ở cấp độ mô, Wu, D. chỉ ra rằng các tế bào biểu hiện ALDH đóng một vai trò quan trọng trong sự khởi đầu và tiến triển của ung thư dạ dày. Wu, D. chứng minh một cách thuyết phục rằng tỷ lệ mắc ALDH-3A1 có thể được sử dụng như một chỉ số mới để dự đoán kết quả của bệnh nhân ung thư dạ dày [6].

Nghiên cứu của Wang, L. phát hiện ra rằng ALDH1 có liên quan đến di căn hạch, biệt hóa khối u, giai đoạn pTNM khối u và thời gian sống toàn bộ sau 5 năm [7]. Mặc dù còn có sự khác biệt về mối liên quan của ALDH trong kết quả của các nghiên cứu, nhưng hầu hết các phát hiện đều cho thấy ALDH1 có thể là một dấu hiệu chẩn đoán và tiên lượng hữu ích cho UTDD [7].

Tỷ lệ đột biến KRAS ở GC thấp hơn nhiều so với CRC và dường như không có sự khác biệt theo sắc tộc của bệnh nhân. Đột biến KRAS và khuếch đại KRAS dường như loại trừ lẫn nhau cho thấy cần phải sàng lọc bệnh nhân GC cho cả

quang sai di truyền. Cho đến nay, tất cả các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân không được chọn lọc với GC di căn đã không cho thấy lợi ích đáng kể đối với liệu pháp nhắm mục tiêu EGFR. Tuy nhiên, đã có một báo cáo gần đây chỉ ra rằng phân nhóm của GC tế bào nhẵn, được biết là có khả năng kháng hóa trị liệu gây độc tế bào, có tỷ lệ đột biến KRAS cao hơn (15%). Do đó, liệu pháp nhắm mục tiêu EGFR trong phân nhóm mô học cụ thể này của GC có thể là một lựa chọn điều trị đầy hứa hẹn trong tương lai [3]. Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ đột biến gen KRAS gặp nhiều nhất ở thể tuyến ống, thể tế bào nhẵn có tỷ lệ đột biến đứng thứ 2, tuy vậy sự khác biệt này chưa có ý nghĩa. Một nghiên cứu của Ayatollahi, H. tại Iran lại cho thấy tần suất đột biến KRAS codon 12 và 13 có mối tương quan đáng kể với vị trí khối u [8].

Tương tự như ALDH, bệnh nhân UTDD biệt hóa thấp có tỷ lệ biểu lộ KRAS cao nhất với 63,2%, cao hơn có ý nghĩa so với các thể biệt hóa khác. Nghiên cứu của Hewitt, L. C. sử dụng phân loại JGCA, kiểu hình chiếm ưu thế nhất là dạng ống biệt hóa vừa phải ($n = 408$, 32%), tiếp theo là dạng rắn ($n = 229$, 18%), dạng không rắn biệt hóa kém ($n = 227$, 18%), ống biệt hóa tốt ($n = 219$, 17%), nhú ($n = 71$, 6%), tế bào vòng ($n = 66$, 5%) và chất nhầy ($n = 51$, 4%). Theo phân loại của Lauren, 293 (23%) GC được phân loại là loại khuếch tán, 698 (55%) là loại đường ruột, 51 (4%) là chất nhày và 229 (18%) là không xác định [1].

V. KẾT LUẬN

- Sự biểu lộ của ALDH cao nhất ở thể tuyến ống (65,7%) theo đặc điểm mô bệnh học WHO, với $p < 0,05$.

- Sự biểu lộ của ALDH cao nhất (58,6%) ở độ biệt hóa thấp, với $p < 0,05$.

- Sự biểu lộ của KRAS cao nhất (63,2%) ở độ biệt hóa thấp, với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hewitt L. C., Saito Y., Wang T., et al** (2019). KRAS status is related to histological phenotype in gastric cancer: results from a large multicentre study. *Gastric Cancer*, 22(6), 1193-1203.
2. **Xia J., Li S., Liu S., et al** (2023). Aldehyde dehydrogenase in solid tumors and other diseases: Potential biomarkers and therapeutic targets. *MedComm* (2020), 4(1), e195.
3. **Hewitt Lindsay C., Hutchins Gordon G., Melotte Veerle, et al** (2015). KRAS, BRAF and gastric cancer. *Translational Gastrointestinal Cancer*, 4(6), 429-447.
4. **Fu X. H., Chen Z. T., Wang W. H., et al** (2019). KRAS G12V Mutation is an Adverse

- Prognostic Factor of Chinese Gastric Cancer Patients. *J Cancer*, 10(4), 821-828.
5. **Smyth E. C., Verheij M., Allum W., et al** (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 27(suppl 5), v38-v49.
 6. **Wu D., Mou Y. P., Chen K., et al** (2016). Aldehyde dehydrogenase 3A1 is robustly upregulated in gastric cancer stem-like cells and associated with tumorigenesis. *Int J Oncol*, 49(2), 611-622.
 7. **Wang L., Wang L., Yu Y., et al** (2022). Aldehyde Dehydrogenase 1 in Gastric Cancer. *J Oncol*, 2022, 5734549.
 8. **Ayatollahi H., Tavassoli A., Jafarian A. H., et al** (2018). KRAS Codon 12 and 13 Mutations in Gastric Cancer in the Northeast Iran. *Iran J Pathol*, 13(2), 167-172.

XÁC NHẬN PHƯƠNG PHÁP XÉT NGHIỆM SÀNG LỌC RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA BẨM SINH BẰNG KIT NEOBASE 2 TRÊN HỆ THỐNG KHỐI PHỔ XEVO TQD

Nguyễn Thị Kiều Oanh¹, Đặng Thị Nga²,
Nguyễn Thị Huyền¹, Phạm Đình Minh¹

TÓM TẮT

Xác nhận phương pháp là yêu cầu công việc cần thiết trước khi đưa một phương pháp xét nghiệm mới vào sử dụng. Quy trình xét nghiệm sàng lọc rối loạn chuyển hoá bẩm sinh bằng phương pháp sắc ký khối phổ (MSMS) được xác nhận dựa trên vật liệu nội kiểm trên NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit của hãng Perkin Elmer, tiến hành thực nghiệm đánh giá khoảng tuyến tính, độ chụm và độ chính xác xét nghiệm trên máy phân tích XEVO TQD của Waters. Kết quả thu được trên các chỉ số thoả mãn tiêu chuẩn theo hướng dẫn CLSI - NBS04 2017 với: hệ số tương quan (r) $\geq 0,99$ biểu thị độ tuyến tính tốt, CV độ chụm ngắn hạn $\leq 25\%$, CV độ chụm dài hạn $\leq 35\%$, độ thu hồi đạt 40-140%. Kết quả nghiên cứu cho thấy khoảng tuyến tính có R^2 từ 0,9947 – 0,9998, độ chụm ngắn hạn dao động từ 2,83 - 10,12%, độ chụm dài hạn dao động từ 5,56 - 17,02%, độ thu hồi đạt 70,77 – 101,48% của các chất chuyển hóa được xác nhận phù hợp theo công bố của nhà sản xuất. Xét nghiệm rối loạn chuyển hoá bẩm sinh bằng phương pháp MSMS là chính xác và tin cậy trong điều kiện thực tế của trung tâm xét nghiệm - Công ty cổ phần dịch vụ phân tích di truyền Gentis, được sử dụng trong thực hành lâm sàng để sàng lọc một số bệnh rối loạn chuyển hoá bẩm sinh.

Từ khóa: NBS04, Xevo TQD, Neobase2

SUMMARY

A VERIFICATION METHOD IN NEWBORNS SCREENING OF METABOLIC DISORDERS BY THE NEOBASE 2 MSMS KIT USING XEVO TQD

Verification is required before implementing a new test method in use. Linearity, precision, accuracy

evaluations were carried out to verify the performance of the Waters XEVO TQD MSMS system with the Neobase non-derivatized MSMS Perkin Elmer kit for detecting amino acids and acylcarnitine in newborns with metabolic disorders. Acceptance criteria applied according to CLSI - NBS04 2017 guidelines gives the following results: correlation coefficient (r) $\geq 0,99$ indicates good linearity, within-run precision CV $\leq 25\%$, between-run precision CV $\leq 35\%$, recovery is 40-140%. The results show that the linear range has the correlation coefficient from 0,9947 to 0,9998, the within-run precision ranges from 2,83 – 10,12%, the between-run precision ranges from 5,56 – 17,02%, recovery of 70,77 – 101,48% of metabolites confirmed to be in accordance with the manufacturer's claim. Testing for congenital metabolic disorders by MSMS method is accurate and reliable in the actual conditions of the testing center - Gentis Genetic Services Joint Stock Company, used in clinical practice to screen some congenital metabolic disorders.

Keywords: NBS04, Xevo TQD, Neobase2

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn chuyển hoá bẩm sinh là bệnh liên quan đến các yếu tố di truyền hiếm gặp ở trẻ, được gây ra bởi sự thiếu hụt các receptor, enzym, các protein vận chuyển, hoặc các yếu tố đồng vận trong quá trình chuyển hoá acid amin, acid béo và acid hữu cơ. Điều này dẫn tới sự thay đổi bất thường trong các chu trình tổng hợp hoặc thoái hóa của các chất trong cơ thể. Từ đó tạo thành các sản phẩm bất thường gây ngộ độc cho tế bào, gây suy giảm chức năng của các cơ quan.¹ Bệnh rối loạn chuyển hoá thường không được phát hiện do thiếu các triệu chứng rõ ràng trong giai đoạn đầu phát triển của trẻ sơ sinh. Do đó, khi các triệu chứng lâm sàng xuất hiện thường là quá muộn, dẫn đến rối loạn chức năng thần kinh từ nhẹ đến nặng, chậm phát triển tâm thần, thậm chí là gây tử vong cho trẻ.² Vì vậy,

¹Công ty Cổ phần Dịch vụ Phân tích Di truyền Gentis

²Trường Đại học Y tế Công cộng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Kiều Oanh

Email: oanhnk2905@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 19.7.2023

Ngày duyệt bài: 10.8.2023